

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA

ESCUELA DE POSTGRADO “JOSE TORRES VASQUEZ”

**MAESTRÍA EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y
ENFERMEDADES TROPICALES**



**CO –INFECCION HTLV 1/2 - EN PACIENTES ADULTOS CON VIH
QUE SON ATENDIDOS POR EL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO
TARGA DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO DURANTE EL
SEGUNDO TRIMESTRE DEL 2013**

***WIESLAWA GUIVANNI ALAVA FLORES
IVONNE NAVARRO DEL AGUILA***

**PRESENTADA A LA ESCUELA POST GRADO PARA OBTENER EL GRADO DE
MAGISTER EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y
ENFERMEDADES TROPICALES**

**IQUITOS – PERU
2014**

MIEMBROS DEL JURADO CALIFICADOR Y DICTAMINADOR

MD. Beder Camacho Flores
PRESIDENTE

MD. Percy Rojas Ferreyra
MIEMBRO

MD. Martín Casapía Morales
MIEMBRO

Dr. Cesar Ramal Asayag MD. PhD.
ASESOR

Dr. Javier Aramburú Guarda MD.
ASESOR

DEDICATORIA

A Enrique el amor de mi vida por su perseverancia en la culminación de este estudio.

A mis hijos Enrique y Huber por el apoyo constante.

A mis padres Pedro y Alejandrina por sus apoyo en cada etapa de mi vida.

WIESLAWA

Al todopoderoso por darnos la vida y la oportunidad de seguir adelante en esta meta iniciada hace muchos años y que hoy se hace realidad.

A mi querida hijita Margarita de Jesús que cada día me da fuerza y es el motor para seguir adelante.

A mi familia que siempre están presentes y apoyándome en cada etapa de mi vida

IVONNE

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Sivia Montano Torres, Neuróloga del Instituto de Investigación de la Marina de los Estados Unidos de Norteamérica NAMRU-6, por su asesoramiento y su apoyo incondicional en el presente estudio.

A la Dra. Karine Zevallos Villegas, nuestra muy querida amiga, por su asesoramiento en la formulación y el análisis estadístico del presente estudio.

Al Dr. Enrique Ríos Isern por su asesoramiento en la ejecución del presente estudio

Al Lic Segundo León Sandoval, Tecnólogo Medico de la Universidad Nacional Mayor de San Marco, por su apoyo en el procesamiento de las muestras en el presente estudio

Al equipo Multidisciplinario de TARGA del Hospital Regional que nos apoyo en la ejecución del presente estudio, Lic. Enfermería Lisbeth Sandoval y Anderson Pizango Panaifo por su colaboración en la etapa de enrolamiento.

A los Doctores Martin Wilfredo Casapia Morales, César Rammal Asayag, Juan Carlos Celis y Johan Marin Lizarraga, Infectologos del Hospital Regional de Loreto "Felipe Arriola Iglesias" por su apoyo en la evaluación clínica a los participantes del estudio.

A los Drs. Cesar Rammal Asayag, Javier Aramburu Guarda por su asesoramiento durante la ejecución y culminación del presente estudio.

INDICE

	Pág
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
INDICE	v
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
I. INTRODUCCION	9
II. ANTECEDENTES	10
III. METODOLOGIA.....	15
3.1. Localización y descripción del lugar de estudio	15
3.2. Tipo de Investigación	15
3.3. Diseño de la Investigación	15
3.4. Procedimientos y técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	17
3.5. Procesamiento de la información.	18
IV. RESULTADOS	19
4.1. Prevalencia de Co-infección VIH y HTLV1/2	19
4.2. Perfil Epidemiológico.	20
V. DISCUSIONES	25
VI. CONCLUSIONES	28
VII. RECOMENDACIONES.....	29
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	30

Lista de Tablas

Tabla 1: Características epidemiológicas de los pacientes con VIH que son atendidos en el Hospital Regional de Loreto durante el segundo trimestre del 2013. .	20
Tabla 2: Análisis Univariado del perfil epidemiológico de los pacientes con co-infección VIH y HTLV1/2	21
Tabla 3: Análisis multivariado de los factores asociados a la co-infección VIH/HTLV 1/2	23

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Porcentaje de co-infección encontrada en los pacientes con VIH.	19
Gráfico 2: Distribución del grupo de edad de los pacientes con co-infección VIH/HTLV1/2.....	24
Gráfico 3: Distribución del número de parejas sexuales en los pacientes con co-infección VIH/HTLV1/2.....	24

RESUMEN

Los pacientes con VIH son tamizados para detectar enfermedades asociadas a su condición inmune, sin embargo la detección de HTLV 1/2 no es rutinaria. La co-infección con HTLV 1/2 puede tener implicancias en la calidad de vida, mortalidad, complicaciones y supervivencia de los pacientes que la padecen. Por lo anterior en el presente estudio mediante un diseño de corte transversal, se buscó determinar la prevalencia de la co-infección de HTLV 1/2 en pacientes adultos con VIH que son atendidos por el equipo Multidisciplinario TARGA del Hospital Regional de Loreto durante el segundo trimestre del 2013. Nuestros resultados, demostraron que la prevalencia de la co-infección con HTLV 1/2 fue del 10% (28/284). Los factores asociados a la co-infección fueron ser mayor de 35 años ORp 12.4, CI95% (3.6 – 43.2), $P < 0.001$ y poseer un antecedente de más de 10 parejas sexuales ORp 3.6, CI95% (1.4 – 9.1), $P = 0.007$. En conclusión, existe una alta prevalencia de HTLV 1/2 en los pacientes viviendo con VIH lo cual no ha sido reportado anteriormente en nuestro región. Recomendamos estudios futuros para evaluar los riesgos de los pacientes co-infectados.

Palabras clave: HTLV 1/2, VIH, Co-infección VIH - HTLV 1/2.

ABSTRACT

HIV patients are screened to detect multiple co-infections, however the detection of HTLV 1/2 is not routine. The co-infection with HTLV 1/2 may have implications in the quality of life, mortality, medical complications, and survival of HIV patients. Therefore, by a cross-sectional study, we determine the prevalence of co - infection HTLV 1/2 in HIV adult patients whose receive anti retroviral treatment at “Regional Hospital of Loreto” during the second trimester of 2013. Our results demonstrated a co-infection prevalence 10% (28/ 284) risk factors associated with, were being older than 35 ORp 12.4, CI95 % (3.6 - 43.2), P < 0.001 and have a history of more than 10 sexual partners ORp 3.6, 95% CI (1.4 - 9.1), P = 0.007 . In conclusion, there is a high HTLV 1/2 co-infection prevalence in people living with HIV, which has not previously been reported in our country. We recommend future studies to assess the possible risks of co- infected patients.

Key words: HTLV 1/2, VIH, Co-infection VIH – HTLV 1/2.

I. INTRODUCCION

A pesar de la gran cantidad de información publicada sobre el significado biológico y clínico de las co-infecciones retrovirales, pocos estudios a nivel nacional han abordado la co-infección entre el VIH y HTLV.

Según la oficina de estadística de la Dirección General de Salud Loreto, 1284 pacientes reciben tratamiento antirretroviral, de los cuales: el Hospital Regional atiende 673 pacientes, el Hospital Apoyo Iquitos 395 pacientes, el Hospital Santa Gema 148 pacientes, La micro Red San Lorenzo 16 pacientes y la Asociación Civil Selva Amazónica 52 pacientes.

Actualmente, este gran número de pacientes con VIH no son tamizados para HTLV; a consecuencia se desconoce la prevalencia de la co-infección HTLV 1/2 más VIH. Así como las posibles complicaciones en estos pacientes, la calidad de vida y un probable condicionamiento de elevada mortalidad y menor tiempo de supervivencia de los pacientes co-infectados a pesar de poseer un número alto de células CD4.

Nuestros resultados podrían influir en el manejo clínico y calidad de vida del paciente con HTLV 1/2 y VIH; así como en la clarificación de datos epidemiológicos para la región; considerando estos aspectos y la relación que existe entre el VIH y HTLV 1/2, el presente estudio ha perseguido los siguientes objetivos a) Determinar la co-infección HTLV 1/2 en pacientes adultos con VIH; además, b) Describir el perfil epidemiológico de los pacientes adultos co-infectados VIH/HTLV 1/2, c) Determinar si la co-infección VIH/HTLV1/2 influye en la cantidad de linfocitos CD₄ y carga viral y d). Determinar si la co-infección VIH /HTLV 1/2 se asocia a la presencia de Tuberculosis y otros patógenos oportunistas.

II. ANTECEDENTES

El virus linfotrópico humano HTLV 1/2 es un retrovirus con amplia distribución a nivel mundial que pertenece a la familia Retroviridae y a la subfamilia Oncovirinae, la infección de HTLV 1/2 produce inmunodeficiencia, aumentando la susceptibilidad a otras infecciones. Se asocia a la prevalencia de enfermedades infecciosas como la dermatitis infecciosa, tuberculosis, estrongiloidiasis y sarna noruega (Gotuzzo *et al*, 2010).

La infección por HTLV1 es más frecuente que la de HTLV2. HTLV1 se encuentra con mayor frecuencia en grupos de comportamientos con alto riesgo sexual y está condicionada por factores de riesgo asociados también con la infección de VIH, y las principales vías de transmisión del HTLV1 son la lactancia materna prolongada, las relaciones sexuales y las transfusiones sanguíneas (Hino *et al*, 1985). La investigación desarrollada en el Perú en los años 90 contribuyó a entender que HTLV1 es también una infección de transmisión sexual. Tales hallazgos demostraron que HTLV1 es más frecuente en trabajadoras sexuales, prostitutas, homosexuales y se ha asociado a: número de parejas, tiempo de prostitución, otras ETS (Chlamydia, sífilis, Papiloma virus (De Oliveira *et al*, 2012) y otras úlceras genitales) y está presente en las secreciones genitales de las personas infectadas (Trujillo *et al*, 1999 y Cárcamo *et al*, 2012).

El HTLV2 fue identificado por primera vez en un paciente con una variante de leucemia de células T peludas (Kalyanaraman *et al*, 1982). La infección por HTLV2 llega hasta el 20% en usuarios de drogas inyectadas en los Estados Unidos (Robert-Guroff *et al*, 1986). El HTLV2 se asocia con la edad, el consumo de heroína y raza negra (Feigal *et al*, 1991; Murphy *et al*, 1997 y Thiede *et al*, 1994). Aunque la relevancia clínica del HTLV2 es menor que la del HTLV1, estudios recientes han señalado que un 1% de portadores desarrollarán síntomas neurológicos en algún momento de su vida (Orland *et al*, 2003). Es más, los pacientes co-infectados por el

VIH1 y el HTLV2 podrían presentar con mayor frecuencia otros procesos, como neumonías, infecciones urinarias o alteraciones hepáticas (Beilke *et al*, 2004).

Aproximadamente 10-20 millones de personas están infectadas con el HTLV1 en todo el mundo (Bomford, 1993). El HTLV1, se ha reportado en Asia, Sur de Japón (Okinawa and Kyushu), Papúa Nueva Guinea, Aborígenes Australianos, África: Costa de Marfil, Ghana, Nigeria, Zaire, Kenya y Sudáfrica y en el Caribe, América Latina: Honduras, República Dominicana, Panamá, Colombia (Costa del Pacífico), Brasil, Chile y Perú (Feigal *et al*, 1991).

En base a una cohorte en EE.UU. de 30 parejas discordantes, se estimó que la incidencia de la transmisión del virus de la pareja infectada a la pareja previamente seronegativa es 1 por 100 personas años (Verdonck *et al*, 2005). En un estudio más reciente realizado en hogares a nivel nacional, se encontró que en Iquitos la prevalencia de HIV en participantes entre 18 a 29 años fue de 0 a 2% y 0.3% para el HTLV1 (Cárcamo *et al*, 2012).

La infección por HTLV1 y HTLV2 son prevenibles, sin embargo son enfermedades discapacitantes. Además, si bien es cierto que sólo se produce ATL (Leucemia de células T del Adulto) en ~ 5% de los portadores de HTLV1 y menos aún en portadores de HTLV2 (Bomford, 1993), esta es una enfermedad potencialmente mortal.

HTLV1 se asocia también a enfermedades neurológicas, infecciosas y relacionadas el balance inmune (Caskey *et al*, 2007 y Sampaio *et al*, 2012). La principal manifestación neurológica es la paraparesia espástica tropical (Rafatpanah *et al*, 2006) y vejiga hiperactiva asociados a niveles de quimioquinas similares a los portadores de HTLV1 que no desarrollan la enfermedad. Sin embargo la vejiga hiperactiva puede ser una señal temprana de paraparesia espástica tropical (Santos *et al*, 2012). Asimismo, HTLV1 está relacionado como agente etiológico de la

leucemia/linfoma de células T del adulto (O'Connor *et al*, 2012) y a una gran variedad de otras condiciones clínicas, como la uveítis y el síndrome de Sjogren (Gotuzzo *et al*, 2010 y Rafatpanah *et al*, 2006).

En el campo pediátrico HTLV1 está asociado principalmente a dermatitis infecciosa que se caracteriza por una erupción eczematosa crónica exudativa e infección persistente por *Staphylococcus aureus* y beta-hemolíticos. La prevalencia es más alta en el Caribe y Brasil, sin embargo, los casos han sido reportados en otras regiones endémicas de HTLV1 (McGill *et al*, 2012).

La respuesta del sistema inmune frente a la infección de HTLV1 aún es desconocida, aunque la eficacia del sistema inmune, las interacciones con factores ambientales y la interacción entre genes parecen ser importantes en las enfermedades asociadas a HTLV1. La mayoría de los individuos infectados con HTLV1 muestran una fuerte y persistente respuesta cito tóxica de las células T como respuesta a la infección del virus (Rafatpanah *et al*, 2006).

La ausencia de actividad antiproliferativa *in vitro* y pro-apoptóticos así como la modesta actividad post-transcripcional antiviral de IFN- α contra el HTLV1 representa un fenómeno específico de retrovirus teniendo en cuenta la fuerte inhibición del VIH-1 en las células co-infectadas. (Moens *et al* ,2012). HTLV1 es un retrovirus intracelular cuyo blanco principal son los linfocitos T. La concentración de formas libres del virus en plasma es sumamente baja. Por lo tanto, la transmisión se da a partir del contacto con linfocitos infectados.

Co-infección (HIV /HTLV 1/2)

La co-infección por el VIH-1 y el virus linfotrópico humano tipo 1 es un hallazgo frecuente en América del Sur, el Caribe y África, y su prevalencia varía entre el 4% y el 16%, según los informes disponibles (Pedroso *et al*, 2011).

Un estudio en Brasil demuestra que las personas viviendo con VIH con co-infección de HTLV1 representan un 2.24% y esto varía según el tipo de análisis que se realice (PCR o RFLP). La edad media de estos individuos coinfectados fue de 51 años y se asoció con mayor edad, cirugías menores y transfusiones sanguínea (De Oliveira *et al*, 2012).

La co-infección por el VIH-1 y el virus linfotrópico humano tipo 1 en niños brasileños también estuvo fuertemente asociada con una mayor mortalidad y menor tiempo de supervivencia de los pacientes coinfectados a pesar de poseer un conteo de células CD4 más altos (Pedroso *et al*, 2011).

Existe evidencia que la co-infección de HTLV 1/2 acelera la progresión a SIDA (Proetti *et al*, 2005). La co-infección podría influir también en los conteos de células CD8 y CD4 (De Oliveira *et al*; 2012 y Romaní, 2010). Las co-infecciones de VIH1 y HTLV1 se observan a menudo en el contexto de los pacientes con CD4 alto, linfoma y complicaciones neurológicas. Las co-infecciones de VIH1 y HTLV2 se han vinculado en algunos casos a un fenotipo "long term nonprogressor" y la función diferencial y/o sobre expresión de las proteínas "tax" del HTLV1 y HTLV2 probablemente juegan un papel crucial en las manifestaciones clínicas e inmunológicas de VIH/HTLV1 y VIH/HTLV2 y co-infecciones (Beilke *et al*, 2012).

Las manifestaciones neurológicas y enfermedades asociadas pueden influenciar en el diagnóstico, evolución y manejo de las personas viviendo con VIH (Caskey *et al*, 2007; Nishioka *et al*; 1989 y Sugimoto *et al*, 1987).

Bancos de sangre

Desde 1998, el despistaje de HTLV 1/2 es obligatorio en bancos de sangre del Perú. Representantes del Ministerio de Salud han estimado que gracias a esta medida, se evitan aproximadamente 4,000 transfusiones infectadas al año. Un estimado alternativo, basado en el número de donaciones de sangre al año (150 000) y la

prevalencia del HTLV1 en la población general (1-2%), sugiere que se previenen unas 1,500 a 3,000 donaciones infectadas al año. (Cortés *et al*, 2001)

Diagnóstico de la infección

La infección por HTLV 1/2 se diagnostica por medio de pruebas serológicas. Existen diversos tipos y marcas de ELISA para el despistaje de la infección. Si un primer resultado de ELISA es reactivo, lo indicado es repetir la prueba. Si el segundo resultado también es reactivo, la muestra es considerada positiva. Las pruebas de ELISA no pueden distinguir entre los subtipos de HTLV; es decir, un resultado de ELISA positivo significa que la muestra contiene anticuerpos contra HTLV1 y/o contra HTLV2

En caso de un resultado de ELISA repetidamente reactivo, se recomienda realizar una prueba de confirmación serológica (inmunoensayo en línea o western blot) o molecular (PCR), para confirmar el diagnóstico y para distinguir entre HTLV-1 y HTLV-2. Como toda prueba diagnóstica, las pruebas disponibles para HTLV-1 pueden tener resultados falsos positivos y falsos negativos. La frecuencia de resultados incorrectos depende no sólo de la marca del ELISA, sino también de la manipulación de la sangre, las condiciones de laboratorio, y la población de pacientes en la que se usa la prueba. En un estudio de comparación de tres marcas de ELISA (Platelia®, Murex®, y Ortho®), se encontró una buena concordancia entre las pruebas y un alto valor predictivo positivo (especialmente para Murex® y Ortho®). Sin embargo, se observaron algunos resultados falsos negativos con cada marca de ELISA, incluso con los ELISA de la última generación (Murex® y Ortho) (Gotuzzo *et al*, 2010).

III. METODOLOGIA

3.1. Localización y descripción del lugar de estudio

El presente estudio se realizó en las instalaciones del Programa de la Estrategia Sanitaria de ITS- VIH –SIDA y HEPATITIS B del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”, ubicado en la Avda. 28 de Julio S/N en el distrito de Punchana, provincia de Maynas en la Región Loreto.

3.2. Tipo de Investigación

El presente trabajo de investigación fue un estudio de corte transversal que nos permitió determinar la prevalencia de la co-infección de HTLV1/2 en pacientes adultos con VIH que son atendidos por el equipo Multidisciplinario TARGA del Hospital Regional de Loreto durante el segundo trimestre del 2013.

3.3. Diseño de la Investigación

Se realizó un estudio analítico, transversal. Los estudios analíticos que se focalizan en los determinantes de una enfermedad prueban las hipótesis formuladas desde los estudios descriptivos, con el objetivo final de juzgar si una exposición particular se asocia, causa o previene enfermedad, ampliándose también a aquellos estudios que evalúan los factores que se relacionan con distintos resultados de una enfermedad (ej: mejoría o muerte).

Y en un estudio transversal las mediciones son únicas y existe un seguimiento durante un tiempo establecido que siempre es temporal.

3.3.1. Periodo de estudio

El estudio se desarrolló en los meses de abril, mayo y junio del 2013 (2° Trimestre 2013).

3.3.2. Unidad muestral

La unidad muestral fueron los pacientes con diagnóstico de VIH.

3.3.3. Población y Muestra.

Se invitaron a participar a 306 pacientes viviendo con VIH, de los cuales 1 (0.3%) se negó a participar, 21(6.9%) fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión y 284 (93%) fueron reclutados en el estudio.

La muestra consistió en los pacientes que acudieron en el segundo trimestre del año 2013, el cual consistió en 284.

3.3.4. Criterios de inclusión y exclusión

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

De inclusión:

- Pacientes mayores de edad con VIH confirmado de acuerdo al Programa.
- Pacientes atendidos durante el segundo trimestre del 2013
- Pacientes que otorgaron su consentimiento para participar en el estudio.

De exclusión:

- Pacientes que no otorgaron su consentimiento
- Menores de edad sin asentimiento y consentimiento de los padres/tutores
- Pacientes que no desearon proporcionar una muestra de sangre.
- Pacientes que se encontraban en estado terminal de la enfermedad.

3.4. Procedimientos y técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.4.1. Procedimientos.

Reclutamiento.

Se invitaron a los pacientes atendidos por el Equipo Multidisciplinario TARGA del Hospital Regional de Loreto durante el segundo trimestre del 2013, para participar en el estudio.

Los que aceptaron firmaron una ficha de consentimiento informado.

Una vez determinado que el paciente cumplía con los criterios de inclusión del estudio, y, mostraba su deseo de participar en el mismo se procedió a la aplicación de los cuestionarios correspondientes, por el personal calificado para ello.

Toma de muestra de sangre

El investigador tomó una muestra de sangre (endovenosa) no mayor de 5 ml en un tubo Vacutainer, la cual fue etiquetada y colocada en un cooler refrigerante para transportarla al laboratorio del Hospital Regional de Loreto. Luego, las muestras fueron centrifugadas y del suero se obtuvieron dos alícuotas, una fue para la Técnica de ELISA para HTLV 1/2 y confirmatoria de Western Blot y la otra fue almacenada en una congeladora a -80°C, para uso futuro.

Confidencialidad del estudio

Los resultados de las diferentes pruebas realizadas, fueron entregados a los pacientes de manera confidencial, personal y el estudio también brindó consejería de acuerdo a los resultados de las pruebas.

Métodos de laboratorio

Técnica Serológica

Las muestras de suero fueron analizadas en busca de anticuerpos para HTLV 1/2 a través de la Técnica de ELISA utilizando el reactivo EI HTLV-I/II ELISA 4.0 (MP

Diagnostics,Cedex,Francia), siguiendo las indicaciones del fabricante con una especificidad y sensibilidad de 100% . La confirmación de las muestras reactivas se realizó a través de la Técnica de Western Blot INNO-LIA HTLV I/II Score (Innoetics,Gent, Belgica).

Consideraciones éticas

El presente estudio tuvo la autorización del Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”, (CIEI); el trabajo fue calificado como “Investigación con Riesgo Mínimo”, por lo que su ejecución fue autorizado mediante Informe N° 003 CIEI –HRL-2013, del 19 de Marzo del 2013.

Cada participante tuvo un código numérico en orden correlativo desde el 001al 284. Los resultados de la presente tesis serán entregados al Hospital Regional de Loreto”, a fin de que los resultados beneficien a los participantes del estudio. No se violaron los principios de beneficencia, maledicencia, justicia o autonomía. Se confeccionó un consentimiento informado.

3.5. Procesamiento de la información.

La información generada fue procesada mediante el uso del software STATA Versión 12. Se determinaron los Odds Ratio de prevalencia (OR p) para los diferentes factores de riesgo, variables sociodemográficas y medidas de CD4 mediante la regresión logística. Para el análisis multivariado se incluyeron en el modelo las variables que en el análisis univariado tuvieron un $P \leq 1.0$, el modelo final se consiguió mediante el método stepwise.

Se agruparon variables cuantitativas en grupos para una mejor comprensión de las mismas y controlar los “outliners”. Los grupos se dividieron en dos a partir de la mediana. Se realizó esta conversión para la variable edad, número de parejas sexuales y edad de primera relación sexual.

IV. RESULTADOS

4.1. Prevalencia de Co-infección VIH y HTLV1/2

En el Grafico 1, se muestra el resultado de la prevalencia de la co-infección HTLV1/2 y VIH, la cual fue de 10% (28 pacientes con VIH y HTLV 1/2) de un total de 284 pacientes que fueron tamizados.

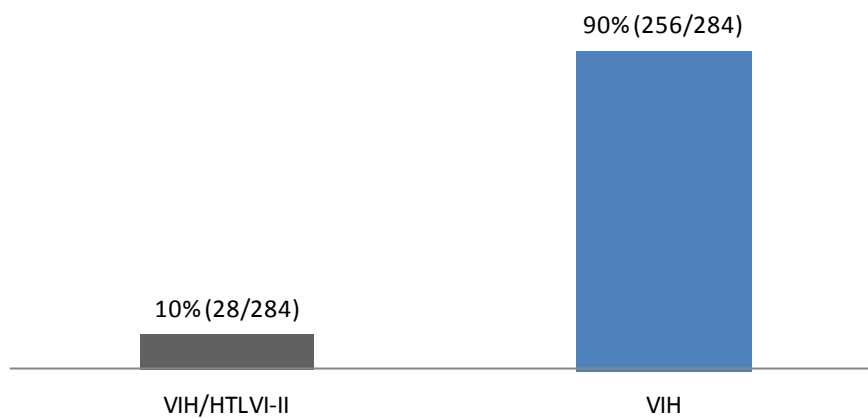


Gráfico 1: Porcentaje de co-infección encontrada en los pacientes con VIH.

4.2. Perfil Epidemiológico.

Tabla 1: Características epidemiológicas de los pacientes con VIH que son atendidos en el Hospital Regional de Loreto durante el segundo trimestre del 2013.

Características epidemiológicas	Frecuencia N= 284	Porcentaje (%)
Edad		
≤35	157	55
>35	127	45
Sexo: Masculino	201	71
Estado Civil		
Casado, conviviente	109	38
Soltero, divorciado, viudo	175	62
Lugar de procedencia		
Urbana	189	67
Rural	95	33
Recibió leche materna de niño: Si recibió	232	82
Edad de primera relación sexual.		
≤14	143	50
>14	140	50
Pareja sexual actual : Si tiene	144	51
Número de parejas sexuales		
0-10 parejas	143	50
>10 parejas	140	50
Antecedente de transfusión sanguínea	25	9
Procedimiento dental en el último mes	25	9
Antecedentes de acupuntura, tatuajes o cirugías.	85	30
Hábito de fumar: Si fuma	60	21
Consumo de alcohol: Si consume	136	48
Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual	69	24
Presencia de trastornos neurológicos.	4	1.6

En la Tabla 1, se muestra el perfil epidemiológico de los pacientes, donde se puede observar que los menores de 35 años son más frecuentes en un 55% (157/284) frente a un 45 % (127/284) de >35 años. El 71% (201/284) son de sexo Masculino. El 50 % (143/283) tuvieron su primera relación sexual antes de los 14 años; El 50% (143/283) tiene más de 10 parejas sexuales; El 24% (69/284) refieren antecedentes de haber tenido algún tipo de ITS; 1,6 % (4/284) presentaron trastornos neurológicos.

Tabla 2: Análisis Univariado del perfil epidemiológico de los pacientes con co-infección VIH y HTLV1/2

Datos Epidemiológicos	HTLV1/2 Reactivo N=28	HTLV1/2 No Reactivo N=256	ORp (CI95%)	P
Edad				
≤35	3 (11%)	154 (60%)		
>35*	25 (89%)	102 (40%)	13 (4.0-43)	0.00
Sexo: Masculino	24	177	2.6(0.9-7.9)	0.07
Estado Civil				
Casado, conviviente	7 (25%)	102 (40%)		
Soltero, divorciado, viudo*	21 (75%)	153 (60%)	2(0.8-4.9)	0.13
Lugar de procedencia				
Urbana	21 (75%)	167 (65%)		
Rural*	7 (25%)	88 (35%)	0.6(0.3-1.5)	0.3
Recibió leche materna de niño: Si recibió	20 (71%)	212 (82%)	0.5 (0.2-1.2)	0.13
Edad de primera relación sexual.				
≤14	14 (54%)	129 (51%)		
>14*	12 (46%)	126 (49%)	0.9 (0.4 -1.9)	0.7
Número de parejas sexuales				
0-10	7 (26%)	136 (53%)		
>10*	20 (74%)	120 (47%)	3.2 (1.3 -7.9)	0.01
Antecedente de transfusiones de sangre	25 (92%)	231 (91%)	0.7 (0.2-2.6)	0.6
Procedimiento dental en el último mes	23 (92%)	219 (87%)	0.5 (0.2-1.6)	0.3
Antecedente de acupuntura, tatuajes o cirugías.	8 (29%)	77 (30%)	0.9(0.4-2.2)	0.8
Hábito de fumar: Si fuma	10 (36%)	50 (20%)	2.3(0.9-5.2)	0.05
Consumo de alcohol: Si consume	15 (54%)	121 (47%)	1.3 (0.6-2.8)	0.5
Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual en general	10 (36%)	59 (23%)	1.8 (0.8-4.2)	0.1
Antecedente sífilis	4 (14%)	15 (6%)	2.9 (0.9-9.7)	0.08
Antecedente de gonorrea	3(11%)	25 (10%)	1.3 (0.4-4.7)	0.7
Antecedente de herpes	3 (11%)	6/249 (2%)	5.4 (1.3-23.7)	0.02
Presencia de trastornos neurológicos.	4	0	NA	NA
CD4 linfocitos, CD4 /mm ³				
≤172	19 (68%)	122 (48%)		
>172	9 (32%)	131(52%)	0.4(0.2-1.0)	0.05
Carga viral, copias por mililitro cúbico de sangre				
≤85691	11(42%)	112(51%)		
>85691	15(58%)	107(49%)	1.4(0.6-3.2)	0.4
Antecedente de Tuberculosis	7 (26%)	42(17%)	1.7 (0.7-4.4)	0.2

NA: No aplicable *Grupo de referencia

En el Análisis Univariado observamos que la co-infección VIH/HTLV1/2 influye en la cantidad de linfocitos CD4, carga viral y la presencia de Tuberculosis y otros patógenos oportunistas. (Tabla 2).

En la Tabla N° 2 los resultados obtenidos del Análisis Univariado del Perfil Epidemiológico de los Pacientes con Co-Infección VIH/HTLV 1/2, mostró que el promedio de linfocitos CD4 inicial fue de 206 linfocitos CD4 /mm³ (mediana 172, DS 162), el promedio de carga viral fue 204,867 copias por mililitro cúbico de sangre (Mediana 85,621, DS 383,644). La prevalencia de co-morbilidad fue principalmente con enfermedad tuberculosa que representó el 18% (49/277)

Asimismo, se determinó que las enfermedades de transmisión sexual prevalentes en esta población fueron gonorrea 28 (10%) y sífilis 19 (7%). Es importante resaltar que el 94% (78/83) de mujeres respondieron la sección de preguntas “sólo para mujeres” (Anexo 1, página 3, preguntas 15-18). De estas respuestas se determinó que ellas tuvieron un promedio de 3 embarazos (mediana 2, DS 2.7), 3 hijos vivos (mediana 2, DS 2.0), y 14 (18%) refirieron antecedentes de aborto.

El grupo con co-infección VIH/HTLV1/2 tuvo un promedio de 4 embarazos (mediana 4, DS 0.6), 4 hijos vivos (mediana 4, DS 0.5), y 14 (100%) refirieron antecedentes de aborto. El grupo sin co-infección VIH/HTLV1/2 tuvo un promedio de 3 embarazos (mediana 2, DS 2.8), 3 hijos vivos (mediana 2, DS 2.0), y 0 refirieron antecedentes de aborto. La diferencia no fue significativa $P > 0.05$

La edad, el sexo, el número de parejas sexuales, el hábito de fumar, los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, antecedente de sífilis, antecedente de herpes y $CD > 172$ cd4/mm³ fueron las variables que durante el análisis univariado estuvieron significativamente asociados a la co-infección de HTLV1/2.

Tabla 3: Análisis multivariado de los factores asociados a la co-infección VIH/HTLV 1/2

	<i>ORp</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P</i>
Edad *			
>35 años	12.4	3.6 - 43.2	0.000
Número de parejas sexuales *			
>10 parejas	3.6	1.4 - 9.1	0.007

*Variables que quedaron luego del análisis mediante el método stepwise, el cual elimina a las variables que no contribuyen al modelo.

En la Tabla N° 3 apreciamos los resultados obtenidos del análisis multivariado de los factores asociados a la co-infección VIH/HTLV 1/2 se puede observar que se presenta más en pacientes mayores de 35 años con un P- valor 0.000, y con un número mayor de 10 parejas sexuales con un P- valor 0.007

Para el análisis multivariado se incluyeron en el modelo las variables de la tabla 2 con $P \leq 1.0$, y el modelo final se consiguió mediante el método stepwise.

En el Gráfico 2, se observa la distribución del grupo de edad de los pacientes con co-infección. El 89% de los pacientes co-infectados tenían más de 35 años.

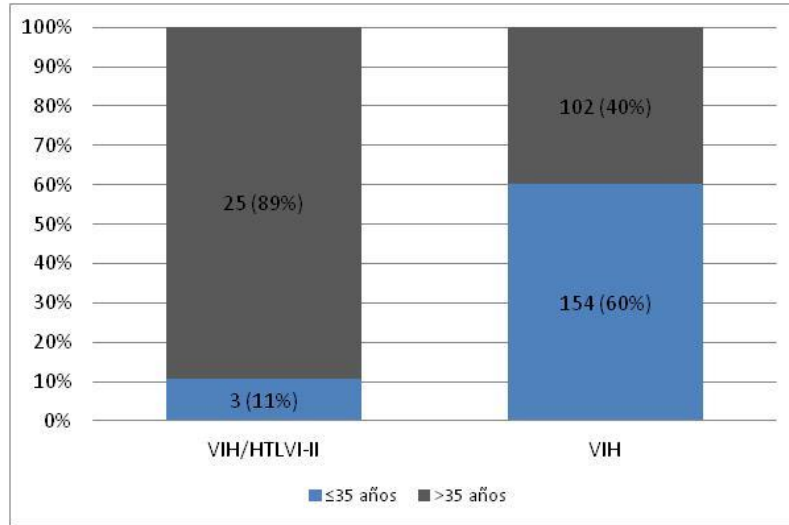


Gráfico 2: Distribución del grupo de edad de los pacientes con co-infección VIH/HTLV1/2.

En el Gráfico 3, se muestra la distribución del número de parejas sexuales de los pacientes viviendo con VIH co-infectados con HTLV 1/2. El 74% de los pacientes co-infectados refirieron tener más de 10 parejas sexuales.

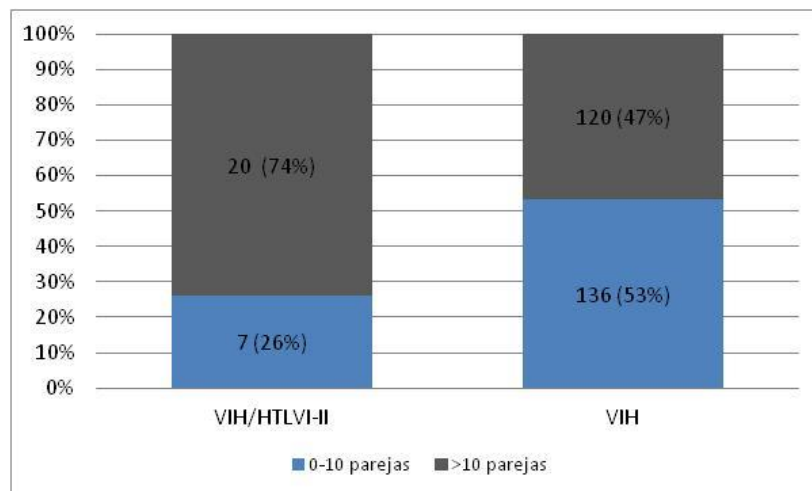


Gráfico 3: Distribución del número de parejas sexuales en los pacientes con co-infección VIH/HTLV1/2.

V. DISCUSION

La infección por HTLV1 tiene un comportamiento endémico en el país (Proietti *et al*, 2005) y a diferencia de la infección por el VIH, el HTLV1 origina enfermedad sólo en una minoría de pacientes; puesto que la mayoría de infectados son portadores crónicos asintomáticos. En conjunto, los hallazgos de nuestro estudio manifiestan la elevada prevalencia de factores epidemiológicos que se presentan con mayor frecuencia en el grupo co-infectado y pudieran comprometer la calidad de vida de los pacientes infectados.

Es conocido que las principales manifestaciones del HTLV 1/2 son de tipo neurológicas y que éstas podrían influenciar en el diagnóstico, evolución y manejo de las personas viviendo con VIH. En la evaluación neurológica realizada cuatro pacientes co-infectados presentaron manifestaciones neurológicas. (Caskey *et al*, 2007; Nishioka *et al*, 1989 y Sugimoto *et al*, 1987), sin embargo debemos considerar que la técnica aplicada no permite establecer si el grupo co-infectado puede tener más riesgo de evolucionar a una leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA) o a una mielopatía/paraparesia espástica tropical (M/PPET) (Rafatpanah *et al*, 2006).

La prevalencia de HTLV 1/2 en nuestra población de estudio fue alta (10%) en comparación con la incidencia de la población general, pero dentro de los límites de poblaciones viviendo con VIH; la co-infección por el VIH/HTLV1/2 a nivel mundial varía entre el 4% y el 16% (Pedroso *et al*, 2011; Zehender *et al*, 2004). En Iquitos, nuestro lugar de estudio, es la tercera ciudad con mayores casos de VIH en Perú, y se ha reportado la prevalencia de HTLV1 (Cárcamo *et al*, 2012). Sin embargo, nuestro estudio es el primero que demuestra la prevalencia de HTLV 1/2 en personas viviendo con VIH.

El efecto que se observa en los linfocitos CD4 son diferentes entre el VIH y el HTLV, mientras que el HTLV causa proliferación el VIH es citopático. La co-infección por el VIH/HTLV 1/2 ha sido asociada con una mayor mortalidad y menor tiempo de supervivencia independientemente del número de linfocitos de CD4. (Pedroso *et al*, 2011). Nuestros resultados demostraron que el promedio de CD4 inicial fue mayor en los no coinfectados, lo cual podría influenciar en el pronóstico y la progresión a SIDA de las personas viviendo con VIH de esta población en especial (Proietti *et al*, 2005).

El HTLV1 se encuentra con mayor frecuencia en grupos de comportamientos con alto riesgo sexual como nuestra población de estudio, y dentro de este grupo uno de los factores fuertemente asociados fue el número de parejas sexuales, lo cual ha sido documentado con anterioridad. (Hino *et al*, 1985). Asimismo, la prevalencia de HTLV1 ha sido asociada a poblaciones que referían enfermedades de transmisión sexual como sífilis y herpes infectadas (Trujillo *et al*, 1999 y Cárcamo *et al*, 2012).

En nuestro estudio el antecedente de herpes estuvo relacionado con la co-infección, sobre esta relación en particular un estudio anterior encontró un compromiso dérmico del 50% en miembros de grupos familiares infectados por HTLV1; estos hallazgos demostraron el tropismo de HTLV1 a la piel, aun en portadores asintomáticos. (Delgado *et al*, 2011)

Se considera que la infección de HTLV1/2 incrementa la inmunodeficiencia, aumentando la susceptibilidad a otras infecciones como la tuberculosis, sin embargo aunque se presentó mayor porcentaje de casos de tuberculosis (Gotuzzo *et al*, 2010) en el grupo co-infectado, la diferencia no fue significativa, pero debe ser considerada para estudios futuros.

A mayor edad de los pacientes, fue mayor la co-infección VIH/HTLV 1/2. Estos resultados coinciden con los factores asociados encontrados con anterioridad (De Oliveira *et al*, 2012) Sin embargo, en nuestra población en especial no encontramos

asociación de la co-infección con las transfusiones sanguíneas, lesiones dérmicas, tratamientos odontológicos y lactancia materna como también ha sido reportado.

VI. CONCLUSIONES

- La prevalencia de HTLV 1/2 en pacientes adultos con VIH es elevada y mayor de lo reportado en la población general.
- El mayor porcentaje de pacientes con VIH fueron de sexo masculino, tuvieron su primera relación sexual antes de los 14 años, refieren haber tenido más de 10 parejas sexuales y antecedentes de ITS.
- La co-infección VIH/HTLV 1/2 se asoció con la edad, número de parejas sexuales y antecedente de infección de herpes virus en el análisis univariado.
- La co-infección VIH/HTLV 1/2 se asoció con la edad y el número de parejas sexuales en el análisis multivariado.

VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda el control médico y de laboratorio de los pacientes con la finalidad de diagnosticar en forma precoz las posibles complicaciones asociadas con la infección por el HTLV1/2.
- Los estudios futuros deberán evaluar el riesgo adicional en la morbi mortalidad de los pacientes co-infectados.
- Se recomienda utilizar la prueba PCR o RFLP, adicionalmente a la prueba de Western Blot para confirmar los casos positivos de HTLV y PCR o Inmunofluorescencia como métodos adicionales.
- Se sugerirá al programa y a la DIRESA con los resultados de este estudio incluir el tamizaje de HTLV1/2 a todo paciente infectado con VIH.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- Beilke M, Theall K, O'Brien M, Clayton J, Benjamin S, Winsor E. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis*. 2004;39:256-63.
- Beilke MA. 2012. Retroviral coinfections: HIV and HTLV: taking stock of more than a quarter century of research. *AIDS Res Hum Retroviruses*. Feb;28(2):139-47.
- Bomford, 1993 de Thé G, Bomford R. An HTLV1 vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993 May;9(5):381-6.
- Cárcamo C, Campos P, García P, Hughes J, Garnett G, Holmes K. Prevalence of sexually transmitted infections in young adults and female sex workers in Peru: a national population-based survey. *Lancet Infect Dis*. 2012 October; 12(10): 765–773.
- Caskey, M.F., D.J. Morgan, A.F. Porto, S.P. Giozza, A.L. Muniz, G.O. Orge, M.J. Travassos, Y. Barron, E.M. Carvalho, and M.J. Glesby, Clinical manifestations associated with HTLV type 1 infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007. 23(3): p. 365-71.
- Cortés A, Isaza LM, Bravo LE, Palomino MF. Incidencia de seroconversión para infecciones virales trasmisibles por transfusión en donantes habituales de sangre en Cali. *Colomb Med* 2001; 32: 178-183
- Delgado S; Gonzalez, E; Bravo, F, Gotuzzo, E. Infección por HTLV-1 y HIV en pacientes con herpes zoster en Perú. *Rev Med Hered [online]*. 2011, vol.22, n.3, pp. 98-102. ISSN 1018-130X.

- De Oliveira EH, Oliveira-Filho AB, Souza LA, da Silva LV, Ishak MO, Ishak R, Vallinoto AC. Human T-cell lymphotropic virus in patients infected with HIV1: molecular epidemiology and risk factors for transmission in Piauí, North-eastern Brazil. *Curr HIV Res.* 2012 Sep 25.
- Feigal, E., E. Murphy, K. Vranizan, P. Bacchetti, R. Chaisson, J.E. Drummond, W. Blattner, M. McGrath, J. Greenspan, and A. Moss, Human T cell lymphotropic virus types I and II in intravenous drug users in San Francisco: risk factors associated with seropositivity. *J Infect Dis*, 1991. 164(1): p. 36-42.
- Gotuzzo E, Gonzalez E, Verdonck K et al. Veinte años de investigación sobre HTLV1 y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales. *Acta Médica peruana*, jul./set. 2010, vol.27, no.3, p.196-203.
- Guroff MR, Goedert JJ, Naugle CJ, Jennings AM, Blattner WA, Gallo RC. Spectrum of HIV-1 neutralizing antibodies in a cohort of homosexual men: results of a 6 year prospective study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1988 Oct;4(5):343-50.23 Robert-Guroff et al, 1986.
- Hino, S., K. Yamaguchi, S. Katamine, H. Sugiyama, T. Amagasaki, K. Kinoshita, Y. Yoshida, H. Doi, Y. Tsuji, and T. Miyamoto, Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-I. *Jpn J Cancer Res*, 1985.76(6): p. 474-80
- Kalyanaraman, V.S., M.G. Sarngadharan, M. Robert-Guroff, I. Miyoshi, D. Golde, and R.C. Gallo, A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV2) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*, 1982. 218(4572): p. 571-3.

- McGill NK, Vyas J, Shimauchi T, Tokura Y, Piguet V. HTLV1-associated infective dermatitis: updates on the pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2012 Nov; 21(11):815-21.
- Moens B, Pannecouque C, López G, Talledo M, Gotuzzo E et al. Simultaneous RNA quantification of human and retroviral genomes reveals intact interferon signaling in HTLV1-infected CD4+ T cell lines. *Virology Journal* 2012, 9:171
- Murphy, E-L; Fridey J, Smith J.W, Engstrom J, Sacher R.A, Miller K., Gibble J, MD. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors. *Neurology* February 1, 1997 vol. 48 no. 2 315-320-
- Nishioka, K., I. Maruyama, K. Sato, I. Kitajima, Y. Nakajima, and M. Osame, Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet*, 1989. 1(8635): p. 441.
- O'Connor GM, Seich Al Basatena NK, Olavarria V, MacNamara A, Vine A, Ying Q, Hisada M, Galvão-Castro B, Asquith B, McVicar DW. In contrast to HIV, KIR3DS1 does not influence outcome in HTLV1 retroviral infection. *Hum Immunol*. 2012 Aug; 73(8):783-7.
- Orland J, Engstrom J, Fridey J, Sacher R, Smith J, Nass C, et al. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology*. 2003;61:1588-94.
- Pedroso C, Netto EM, Weyll N, Brites C. Coinfection by HIV1 and human lymphotropic virus type 1 in Brazilian children is strongly associated with a shorter survival time. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Aug;57 Suppl 3:S208-11.

- Proietti F, Carneiro-Proietti A, Bernadette C, Catalan-Soares and Edward L Murphy. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* (2005) 24, 6058–6068.
- Rafatpanah H, Farid R, Golanbar G, Jabbari Azad F. HTLV1 Infection: virus structure, immune response to the virus and genetic association studies in HTLV1 infected individuals. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2006 Dec;5(4):153-66.
- Romaní Revisión sistemática de estudios epidemiológicos sobre la infección por el virus linfotrópico de células T humanas I/II en el Perú. *Rev. peru. epidemiol.* Vol 14 N° 3, Diciembre 2010, pág. (2)
- Scapellato P, Bottaro E, Seoane M, Rodriguez J., Scapellato A et al.. Estudio epidemiologico, clinico e inmunologico de pacientes coinfectados con HIV y HTLV1. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2004; 64: 413-418
- Sampaio S, Oliveira P, Santana I, Barbosa G, Torrales M, et col. Evidence of a higher prevalence of HPV infection in HTLV1-infected women: a cross-sectional study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2012. 45(3):305-308.
- Santos SB, Oliveira P, Luna T, Souza A, Nascimento M, Siqueira I, Tanajura D, Muniz AL, Glesby MJ, Carvalho EM. Immunological and viral features in patients with overactive bladder associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *J Med Virol.* 2012 Nov;84(11):1809-17.
- Sugimoto, M., H. Nakashima, S. Watanabe, E. Uyama, F. Tanaka, M. Ando, S. Araki, and S. Kawasaki, T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet*, 1987. 2(8569): p. 1220

- Thiede H, Harris NV, McGough JP, Roberts B, Khabbaz RF, Kaplan JE. Prevalence of HTLV types I and II among drug users in King County, Washington. *West J Med.* 1994 Jun;160(6):540-4.
- Trujillo L., D. Munoz, E. Gotuzzo, A. Yi, and D.M. Watts, Sexual practices and prevalence of HIV, HTLV1/2 , and Treponemapallidum among clandestine female sex workers in Lima, Peru. *Sex Transm Dis*, 1999. 26(2): p. 115-8.
- Verdonck K, Schrooten W, Gonzalez E, Cairampoma R, Vanham G, Gotuzzo E. Risk of HTLV1 sexual transmission is similar from men to women and women to men in Peru [Abstract]. 12th International Conference on Human Retrovirology - HTLV and Related Viruses. June 2005. Montego Bay, Jamaica. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21 (5): 53.
- Zehender et al. High Prevalence of Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV 1) in Immigrant Male to Female Transsexual Sex Workers With HIV Infection, *Journal of Medical Virology* 74:207-215 (2004).